

Cefaclor の安全性調査

—全国規模における prospective study—

島田 馨

東京大学医科学研究所感染症研究部

現：社会保険中央総合病院*

鈴木 修二

東京大学医学部物療内科

現：静岡大学保健管理センター

砂川 慶介

国立東京第二病院小児科

安田 正俊¹⁾・小原 賢治²⁾・西川 隆³⁾・伊藤 昌男^{1)*}¹⁾塩野義製薬株式会社製品部, ²⁾同 医薬情報部, ³⁾同 医薬開発部

現：最新医学社

(平成6年9月2日受付・平成6年10月5日受理)

Cefaclor (CCL) 使用例におけるアナフィラキシー・ショック、発疹などの過敏症状およびその他重篤な副作用の発現頻度を正確に把握する目的で、全国規模において prospective study を実施した。目標調査対象症例数は、統計学的に算出した標本サイズ 106,447 とし、CCL の販売実績を反映するように、地域、施設の規模、診療科などを考慮して分配した。調査期間は各施設毎にあらかじめ固定し、その間に来院した患者のうち CCL の投与が意図された全症例を調査の対象とした。その結果、次の成績を得た。

1. 収集症例は、全国 904 施設において CCL の投与が意図された 108,549 例であり、アレルギー歴などについて十分な問診の結果 CCL が投与された症例は 108,276 例であった。

2. 副作用発現率は、全体で 0.211% (228 例/108,276 例) であり、種類別には、アナフィラキシー・ショックが 0.001% (1 件)、発疹などの過敏症状が 0.103% (112 件)、消化器症状が 0.095% (103 件)、肝機能異常が 0.007% (8 件)、その他が 0.011% (12 件) であった。発現した副作用症状の程度はほとんどが軽度または中等度であり、1 例のアナフィラキシー・ショック以外に重篤な副作用は認められなかった。

3. 副作用発現率は、小児より成人で、男性より女性で高く、特に 30 歳代の女性で高かった。また、基礎疾患・合併症「あり」の症例、本人にアレルギー既往歴「あり」の症例で高く、特に本人に薬物アレルギーの既往歴「あり」の症例で高かった。さらに、細粒剤よりカプセル剤使用例で、また併用薬「あり」の症例で高かった。

4. 改善率(有効性)は 85.3% であり、有用率は 89.8% であった。剤形別改善率および有用率は、ほぼ同程度であった。

以上より、CCL など抗生物質の投与に際しては、本人および家族のアレルギー既往等に関する問診の重要性が改めて認識された。また今回のような prospective study は、副作用発現頻度を適正に把握するのに有用な方法であると考えられた。

Key words: cefaclor, CCL, 安全性調査, prospective study, 全国調査

我が国において承認されている医薬品は、薬事法にて再審査、再評価制度がもうけられ、有効性および安全性について承認前の治験成績との比較がなされている。特に安全性にお

いては、副作用モニター制度がもうけられ、また、副作用症状の程度に応じて3段階にランク付けしたガイドライン¹⁾もつくられ、多くの重要な情報を迅速かつ確実に収集すること

で、薬害の発現を最小限に留めることができるような種々の配慮がなされている。一方、副作用の発現率に関する発表論文も多く、新規の副作用が認められた時は、ただちに「使用上の注意」に反映されている。しかし、薬剤の使用実態にできるだけそった形で副作用発現率を正確に捉えようとした試みは少ない。また報告された副作用の発現率に大きなバラツキがみられる。

Cefaclor (CCL, ケフラル®) のアナフィラキシー・ショック (アナフィラキシー様症状を含む) 発現率については、浜ら²⁾の0.05% (約1例/2,000例), Alanis Aら³⁾の0.064% (1例/1,560例), Grossman R Fら⁴⁾の0.098% (1例/1,024例), またCCL新薬承認申請時の臨床症例⁵⁻¹⁰⁾2,610例中にアナフィラキシー・ショックの発現はなく、市販後3年間の追跡調査では0.012% (3例/25,261例)などの報告があるが、販売量から考えると、もっと低率ではないかと推測されていた。そこで、今回我々はCCL使用例におけるアナフィラキシー・ショック、発疹などの過敏症状およびその他重篤な副作用の発現状況を正確に把握するため、全国規模における前向き調査 (prospective study) を実施したので報告する。

I. 方 法

1. 目標調査対象症例

目標調査対象症例数は、アナフィラキシー・ショックの発現率を0.005%と想定したとき、3件以上のアナフィラキシー・ショックを90%以上の確率で捕捉するのに必要な症例数とした。具体的に、その算出には2項確率に対するPoisson近似を適用し、Machinらの数表¹¹⁾を利用した。その結果、目標調査対象症例数は106,447と算出された。

2. 調査施設

CCLの販売実績を反映するように、この目標調査対象症例数をCCLの販売実績 (1988年度1年間) に比例させて地域別、施設の規模別および診療科別に分配し、総合病院から医院に至る904施設を全国から選定した。

3. 調査対象

各施設毎に、あらかじめ調査期間 (1か月以上) を固定し、その間に来院した患者のうちCCLの投与が意図された全症例を調査の対象とした。

ただし、期間の設定が不可能な施設では、CCL投与が意図された症例の連続40例以上を調査の対象とした。

4. 投与方法

投与量は承認を得ている「用法・用量」に従い、投与期間も通常の診療に準じた。

5. 調査方法

調査方法は、Fig. 1に示したように、調査対象とした全症例において本人と家族のアレルギー既往歴などについて十分な問診を行った。また、副作用発現症例につ

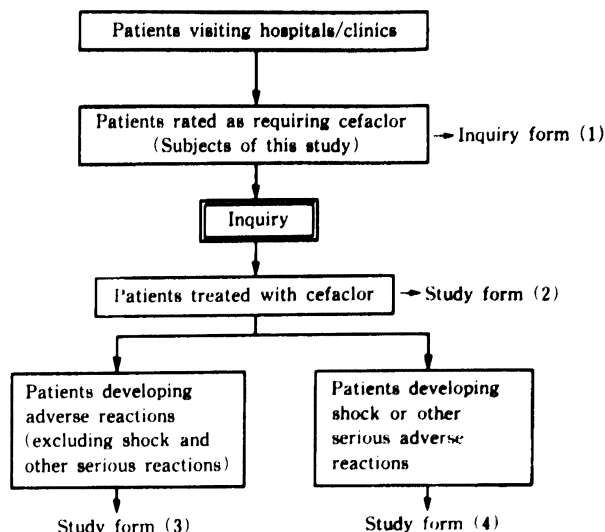


Fig. 1. Method of study.

いては、副作用に関連した詳細な情報が入手できるような調査票を作成し使用した。

調査票は、①「問診票」、②「CCL投与症例」調査票、③「ショックおよび重篤以外の副作用発現症例」調査票、④「ショックおよび重篤な副作用発現症例」調査票の4種類とし、それらを下記のように段階的に用いた。

1) 調査対象とした全症例について、患者本人と家族の薬物アレルギー歴およびアレルギー体質の情報を①の問診票に記入した。問診の結果「CCLの投与が適当でない」と判断された症例は、その理由を明記しその症例に対する調査を終了した。

2) CCLが投与された全症例について、治療内容およびCCL投与による安全性、有効性、有用性に関する情報を②の「CCL投与症例」調査票に記入した。「副作用なし」の症例であればこの調査票への記入により調査を終了とした。

なお、有効性の判定は「著明改善」、「改善」、「やや改善」、「不変」、「悪化」の5段階および「判定不能」とし、有用性の判定は「非常に満足」、「満足」、「どちらともいえない」、「不満」、「非常に不満」の5段階および「判定不能」とした。

3) 副作用発現症例については、副作用の種類、程度により2区分し、副作用に関連した詳細な情報を③の「ショックおよび重篤以外の副作用発現症例」調査票あるいは④の「ショックおよび重篤な副作用発現症例」調査票に記入した。

6. 特殊試験

ショック発現症例については、その判定角度を高めるための抗体試験などを行うため、採血を行った。

7. 収集症例の検討および解析

1) 収集症例, 特に副作用発現症例においては, 評価委員会において, 副作用の診断および副作用と薬剤, 食事などの因果関係について症例毎に検討した。その結果, 評価委員会判定と主治医判定とに齟齬が生じた症例については, 主治医と連絡をとり最終判定を行った。

2) 調査終了後のデータの解析は, Table 1 に示し

た項目について, 患者要因および治療要因のカテゴリー別症例数と副作用発現率についての集計を主体に行った。

II. 結 果

1. 収集症例

1989年6月～1992年7月の間に全国904施設より

Table 1. Parameters analyzed

1	Percentage of patients treated with cefaclor = $\frac{\text{Number of patients treated with cefaclor}}{\text{Number of patients regarded as requiring cefaclor}} \times 100$
2	Reasons why cefaclor was not used despite cefaclor therapy being regarded as necessary:
3	Incidence of adverse reactions = $\frac{\text{Number of cases showing adverse reactions}}{\text{Number of patients treated with cefaclor}} \times 100$
4	Patient and therapeutic factors possibly affecting adverse reactions: Patient factors: 1) sex 2) age 3) diagnosis, underlying disease and complications 4) personal and/or familial history of drug allergy 5) patient's and/or familial predisposition to allergy Therapeutic factors: frequency of administration, daily dosage and total dosage of cefaclor and concomitant drugs
5	Interactions between patient and therapeutic factors
6	Profiles of patients developing shock and other serious adverse reactions
7	Drug effectiveness and usefulness as assessed by the physician in charge
8	Others (adopted at preliminary evaluation meetings)

Table 2. Subjects of this study

	No. of facilities (departments)	No. of cases (%)	Target: 106,447 patients Actual: 101.7% of the target
Total subjects	904	108,549 (100.0)	
Cefaclor used	904	108,276 (99.7)	
Cefaclor not used		273 (0.3)	
Reasons why cefaclor was not used		No. of cases	Percentage
Patient history of drug allergy		188	(68.9)
Patient predisposition to allergy		14	(5.1)
Unknown allergy history of patient		4	(1.5)
Familial history of drug allergy		10	(3.7)
Familial predisposition to allergy		1	(0.4)
History of adverse reactions to the test drug		3	(1.1)
History of diarrhea following antibiotic therapy		2	(0.7)
No response to past cefaclor therapy		11	(4.0)
Serious underlying diseases or complications		7	(2.6)
Inability to take the drug or food orally		17	(6.2)
Pregnant or possibly pregnant		10	(3.7)
Non-compliance with medication instructions		5	(1.8)
Three daily doses are inconvenient		1	(0.4)

108,549 症例が収集され、そのうち 108,276 例に CCL が投与された。アレルギーの既往歴などについての問診の結果、CCL が投与されなかった。273 例 (0.3%) の内訳は、Table 2 に示したように「本人に薬物アレルギーの既往歴があるため」が 188 例と最も多く、68.9% を占めた。

2. 投与症例の分布

1) 地域

全国を 14 地域に分け収集された解析対象症例の地域別構成率は、Fig. 2 に示したように南関東が 23.0% と最も多く、次いで東海 14.4%、北関東 12.0% であった。また、地域別目標症例数に対する達成率は、西中国の 66.2%～大阪の 121.0% であり、平均 101.7% (108,276 例/106,447 例) であった。

2) 患者背景因子と治療因子のカテゴリー別症例分布

(Tables 3, 4)

(1) 診療科

内科が 39,174 例 (36.2%) と最も多く、次いで小児科の 36,317 例 (33.5%)、耳鼻咽喉科の 13,330 例 (12.3%) であった。

(2) 年齢・性

成人 53,671 例 (49.6%)、小児 54,472 例 (50.3%) であり、1～5 歳で 29.3% と最も多かったが、他の年齢層は 3.7～9.6% の範囲で分布していた。また、男女の構成はいずれの年齢層においても、ほぼ半数ずつであった。

(3) 基礎疾患・合併症の有無

基礎疾患・合併症「なし」の症例が 80.0% を占めた。

(4) 本人および家族のアレルギー既往歴の有無

アレルギー既往歴が本人に「あり」の症例は 7.2% で

Table 3. Distribution of subjects by background variables and therapeutic factors (1)

Item	Category	No of patients (%)			
		108,276 (100.0)			
Department	Internal medicine	39,174 (36.2)			
	Surgery	8,212 (7.6)			
	Orthopedic surgery	2,048 (1.9)			
	Urology	2,932 (2.7)			
	Gynecology	2,096 (1.9)			
	Otorhinology	13,330 (12.3)			
	Ophthalmology	643 (0.6)			
	Dermatology	1,371 (1.3)			
	Pediatrics	36,317 (33.5)			
	Oral surgery	1,897 (1.8)			
	Others	256 (0.2)			
Age and sex		Total	Male	Female	Unknown
	Under 1 year	5,740 (5.3)	3,124 (2.9)	2,604 (2.4)	12 (0.0)
	1-5 years	31,738 (29.3)	16,962 (15.7)	14,718 (13.6)	58 (0.1)
	6-9 years	9,499 (8.8)	4,996 (4.6)	4,483 (4.1)	20 (0.0)
	10-15 years	7,495 (6.9)	4,080 (3.8)	3,403 (3.1)	12 (0.0)
	Sub-total for age below 15	54,472 (50.3)	29,162 (26.9)	25,208 (23.3)	102 (0.1)
	16-19 years	3,998 (3.7)	2,072 (1.9)	1,920 (1.8)	6 (0.0)
	20-29 years	10,388 (9.6)	4,441 (4.1)	5,936 (5.5)	11 (0.0)
	30-39 years	10,437 (9.6)	4,825 (4.5)	5,599 (5.2)	13 (0.0)
	40-49 years	9,203 (8.5)	4,405 (4.1)	4,790 (4.4)	8 (0.0)
	50-59 years	8,143 (7.5)	3,693 (3.4)	4,443 (4.1)	7 (0.0)
	60-69 years	6,309 (5.8)	2,931 (2.7)	3,370 (3.1)	8 (0.0)
	over 70 years	5,193 (4.8)	2,350 (2.2)	2,836 (2.6)	7 (0.0)
	Sub-total for age over 16	53,671 (49.6)	24,717 (22.8)	28,894 (26.7)	60 (0.1)
Unclassified	4 (0.0)	3 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	
Data missing	129 (0.1)	76 (0.1)	51 (0.0)	2 (0.0)	
Total	108,276 (100.0)	53,958 (49.8)	54,154 (50.0)	164 (0.2)	
Underlying diseases and complications	Present	21,308 (19.7)			
	Absent	86,619 (80.0)			
	Unclassified	318 (0.3)			
	Data missing	31 (0.0)			

Table 4. Distribution of subjects by background variables and therapeutic factors (2)

Item	Category		No of patients (%)	Percentage of patients with his/her allergy history
			108,276 (100.0)	
Personal and/or familial history of allergy	Patient	Family		
	+	+	1,999 (1.8)	
	+	-	4,132 (3.8)	
	+	unknown	1,707 (1.6)	
	Patient (+) total		7,838 (7.2)	[100]
	-	+	2,215 (2.0)	
	-	-	74,560 (68.9)	
	-	unknown	20,989 (19.4)	
	Patient (-) total		97,764 (90.3)	
	unknown	+	65 (0.1)	
unknown	-	313 (0.3)		
unknown	unknown	2,296 (2.1)		
Patient "unknown" total		2,674 (2.5)		
Personal history of allergy	Drugs	Other than drugs		
	+	+	266 (0.2)	[3.4]
	+	-	1,032 (1.0)	[13.2]
	+	unknown	74 (0.1)	
	Drug (+) total		1,372 (1.3)	
	-	+	6,423 (5.9)	[81.9]
	-	-	97,764 (90.3)	
	-	unknown	1,845 (1.7)	
	Drug (-) total		106,032 (97.9)	
	unknown	+	43 (0.0)	
unknown	-	74 (0.1)		
unknown	unknown	755 (0.7)		
Drug "unknown" total		872 (0.8)		
Hospitalization status	Inpatient		3,423 (3.2)	
	Outpatient		104,047 (96.1)	
	Inpatient↔Outpatient		591 (0.5)	
	Data missing		215 (0.2)	
Cefaclor formulation	Capsule		62,984 (58.2)	
	Granule		45,207 (41.8)	
	Data missing		79 (0.1)	
	L-KR		6 (0.0)	
Daily cefaclor dosage (mg)	< 100		16 (0.0)	
	100 ≤ < 200		426 (0.4)	
	200 ≤ < 300		2,446 (2.3)	
	300 ≤ < 400		8,300 (7.7)	
	400 ≤ < 500		11,488 (10.6)	
	500 ≤ < 600		7,865 (7.3)	
	600 ≤ < 700		9,087 (8.4)	
	700 ≤ < 750		2,437 (2.3)	
	750		44,397 (41.0)	
	750 < < 1,500		8,176 (7.6)	
	1,500		13,560 (12.5)	
	1,500 <		74 (0.1)	
	Data missing		4 (0.0)	
Duration of cefaclor therapy	3 days or less		38,410 (35.5)	
	4-7		57,856 (53.4)	
	8-14		10,538 (9.7)	
	15-28		1,137 (1.1)	
	29-		181 (0.2)	
	Data missing		154 (0.1)	
Concomitant drugs	Present		88,799 (82.0)	
	Absent		19,473 (18.0)	
	Data missing		4 (0.0)	

District	No. of patients	Percentage (%)	Percentage (%)				
			5.	10.	15.	20.	25.
Hokkaido	4,471	4.2					
	3,945	3.6					
Tohoku	7,345	6.9					
	6,892	6.4					
Northern Kanto	11,924	11.2					
	12,950	12.0					
Southern Kanto	22,566	21.2					
	24,873	23.0					
Hokuriku	2,555	2.4					
	2,565	2.4					
Tokai	15,753	14.8					
	15,621	14.4					
Osaka	9,473	8.9					
	11,458	10.6					121.0% of target
Hyogo	4,685	4.4					
	4,786	4.4					
Kinki	6,708	6.3					
	6,399	5.9					
Eastern Chugoku	2,663	2.5					
	2,759	2.5					
Western Chugoku	3,298	3.1					
	2,184	2.0					66.2% of target
Shikoku	3,937	3.7					
	3,235	3.0					
Northern Kyusyu	8,090	7.6					
	8,039	7.4					
Southern Kyusyu	2,980	2.8					
	2,570	2.4					
Total	106,447	100.0					101.7% of target
	108,276	100.0					

Fig. 2. Regional distribution of subjects.

あり、本人・家族共に「あり」の症例は1.8%であった。また、本人に「なし」の症例は90.3%を占め、本人・家族共に「なし」の症例は68.9%を占めた。本人にアレルギー既往歴「あり」の症例のうち、薬物のみ起因するのが13.2%、薬物以外のものが81.9%、その両者に起因するのが3.4%であった。

(5) 入院・外来

外来例が96.1%を占めた。

(6) 剤形

カプセル剤投与例が58.2%、細粒剤投与例が41.8%であった。

(7) 1日投与量

承認を得ている通常の「用法・用量」である750mg投与例が41.0%ともっとも多く、次いで1,500mg投与例が12.5%、400~500mg投与例が10.6%と多かった。

(8) 投与日数

7日以内の投与例が、88.9%を占めた。

(9) 併用薬の有無

併用薬「あり」の症例が82.0%を占めた。

3. 安全性

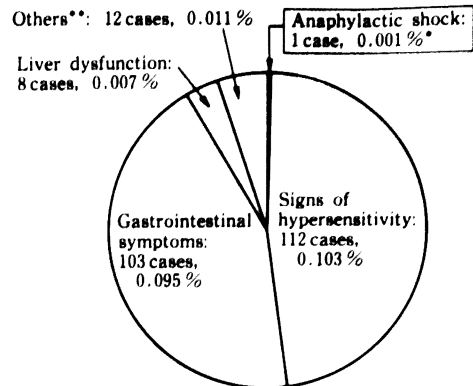
1) 副作用症状発現症例

副作用発現症例は、108,276例中228例(0.211%)、発現件数は236件であった。

(1) 副作用の種類と発現率 (Fig. 3)

アナフィラキシー・ショックが0.001% (1件)、発疹などの過敏症状が0.103% (112件)、消化器症状が0.095% (103件)、肝機能異常が0.007% (8件)、その他が0.011% (12件)であった。

No. of patients treated with cefaclor	No. of patients developing adverse reactions	Incidence (%)	No. of adverse reactions
108,276	228	0.211	236



* number of adverse reactions and their incidences
** other reactions are shown below

Reactions	No.	Remarks
Leg numbness	1	
Arm numbness	1	
Dizziness	1	Chronic gastritis and hepatitis (underlying disorders)
Blurred vision	1	Termite controller
Asthma like symptoms	1	
Mild asthmatic attack	1	Asthmatic
Leukopenia	1	
Eyelid edema	1	
Slight fever	1	Prostate hypertrophy (underlying)
Candidiasis (genital organs)	2	
Thrush	1	
Total	12	

Fig. 3. Adverse reactions and their incidences.

アナフィラキシー・ショックが発現した1例の詳細を、Table 5に示した。この症例は3歳1か月の男児であり、診断名は伝染性膿痂疹(顔)であった。過去CCLの内服で数回あったが異常なく、他のアレルギー既往歴もまったくなかった。今回、CCL細粒150mgを1回内服し、15分後にアナフィラキシー・ショックが発現した。CCLの投与中止およびボスミン、輸液、ステロイド剤投与にて約4時間後に回復した。

なお、主治医の判定はアナフィラキシー・ショックであったが評価委員会の判定では過敏症であり、両者の判定に齟齬を生じた症例が1例あった。この症例は71歳の男性であり、診断名は急性上気道炎であった。基礎疾患に慢性胃腸炎、神経痛があったが、過去数回のCCL内服においては異常なく、他のアレルギー既往歴もまったくなかった。今回、CCL 250mgを15回内服(併用薬: ニフラン、レベニン、ピーマゲン、レクリカ)し、その約2時間後に胸部苦悶、胸部圧迫、悪心・嘔吐、全身蕁麻疹が発現した。血圧: 130/80 mmHg, 脈: 82/minであった。約3時間後に悪心・嘔吐は消失し、その他症状も軽減したが、関節痛が発現したため、CCLおよび併用薬すべての投与を中止し、ジブリン、強ミノCの投与にて、約12時間後に蕁麻疹は消失し、約20時間後

Table 5. A case of anaphylactic shock induced by cefaclor

Patient	Course	
	Adverse reactions, course and causal relationship with cefaclor	
1) Age: 3 years 1 month 2) Sex: male 3) Hospitalization status: Outpatients →Admitted to another hospital 4) Diagnosis: infectious impetigo of the face, without fever 5) Underlying disease/ complications: absent 6) History of allergy: (Patient) absent (Family) unknown 7) Beta-lactam therapy in recent years (1) history of beta-lactam therapy: present (2) Drug: cefaclor granule (3) Daily dosage: 550 mg (4) Start: May 28, 1989 (5) Duration: 3 days (6) Concomitant drug: Biofermin (lactomin) (7) Adverse reactions: absent (Previous history of cefaclortherapy) Two days, starting November 17, 1987: no abnormal response Three days, starting April 27, 1988: no abnormal response	1) Reaction: anaphylactic shock of moderate severity, developing on September 14, 1989 (on the day cefaclor therapy was initiated) 2) Course: Date Time Sep. 14 19:30-20:20 Supper (octopus, salmon, etc.) 21:00 First 150 mg cefaclor granule taken 21:15-21:20 Toothache (+), lingual pain (+), abdominal pain (+), facial swelling (++) 21:30 Transported by ambulance: Hypotension, bradycardia, consciousness disturbance (+), cold sweat (+), cyanosis (+), extremity swelling (+) systemic urticaria (+), vomiting (+). Treatment (see below) was administered. Sep. 15 1:30 All symptoms disappeared. Consciousness normalized. Nov. 29 Negative when tested by RAST 3) Causal relationship: Cefaclor: possible Supper (octopus, salmon, etc.): unlikely	
	Treatment	Course
Most recent cefaclor therapy 1) Start: September 14, 1989 2) Daily dose: 450 mg cefaclor gran. 3) Concomitant drug: none	1) Cefaclor discontinued 2) Others (1) Bosmin (epinephrine) (2) I. V. solution (3) Steroids	1) Recovered 2) One day after the onset of the adverse reaction

にすべての症状が消失した。この症例について、評価委員会の判定は「血圧低下がなく、頻脈も認められず、アナフィラキシー・ショックの基本所見がない。また、関節痛はアナフィラキシー・ショックの部分症状ではないことよりも過敏症である。CCL との因果関係は“多分あり”だが、ニフランも被疑薬である」であった。主治医も評価委員会の判定に同意した。

次に、過敏症状が発現した 112 件の内訳はほとんどが発疹であり、その発疹の発現件数は 106 件（発現率 0.098%）であり、過敏症状発現の 94.6% を占めた。発疹の型別構成率は Fig. 4 に示したように、蕁麻疹型が 48.1% と約半数を占め、次いで播種状紅斑丘疹型が 28.3%、湿疹症型が 13.2% であり、この 3 種類で 89.6% であった。

また、消化器症状が発現した 103 件中、下痢が 59 件（57.3%）であり、重篤なものは認められなかった。その他は胃部不快感、胃痛などであった。特に小児においては、消化器症状 44 件中、38 件（86.4%）が下痢であった。

(2) 副作用症状の程度

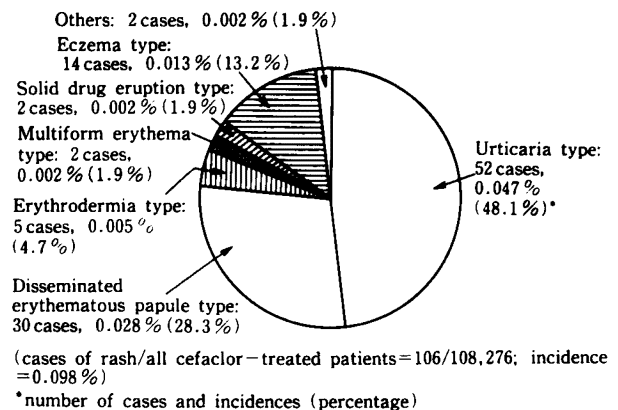


Fig. 4. Types and incidences of rash.

発現した副作用 236 件の程度別構成率は、72.9% が軽度であり、97.9% が軽度または中等度であった。アナフィラキシー・ショックおよび過敏症状 113 件についても、61.9% が軽度であり、96.5% が軽度または中等度であった。

(3) 副作用症状の発現時期

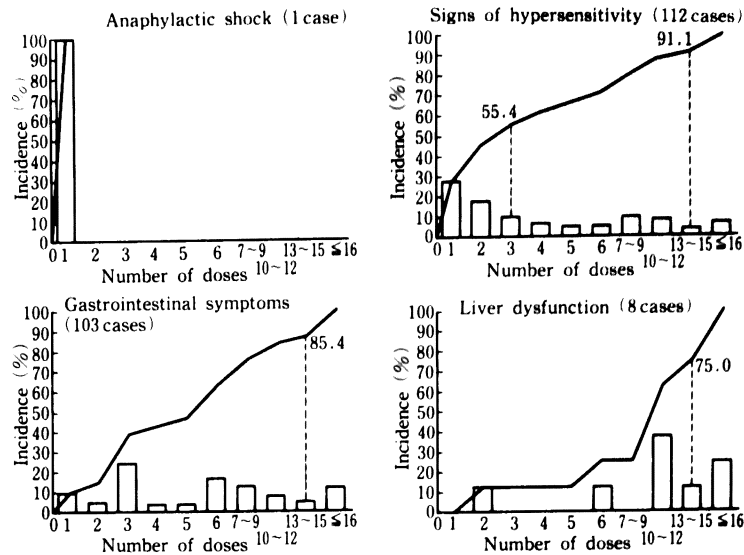


Fig. 5. Relationship between number of doses and adverse reactions.

発現した副作用 236 件の発現時期を症状別にみると、Fig. 5 に示したように、アナフィラキシー・ショックの 1 件は内服 1 回目の 15 分後に発現し、過敏症状 112 件では 55.4% が内服 3 回以内、91.1% が 15 回以内に発現した。また、消化器症状 103 件および肝機能異常 8 件では、内服 15 回以内にそれぞれ 85.4%、75.0% が発現した。

(4) 副作用との因果関係

本剤と「明らかに関連あり」が 15.3 <20.4> % (以下 <> 内は、アナフィラキシー・ショックおよび過敏症状 113 件についての集計)、「多分関連あり」が 42.8 <44.2> %、「あるかもしれない」が 38.6 <31.0> %であった。

(5) 投与の継続

副作用発現後、CCL 投与の中止例が 73.3 <85.0> % を占めた。

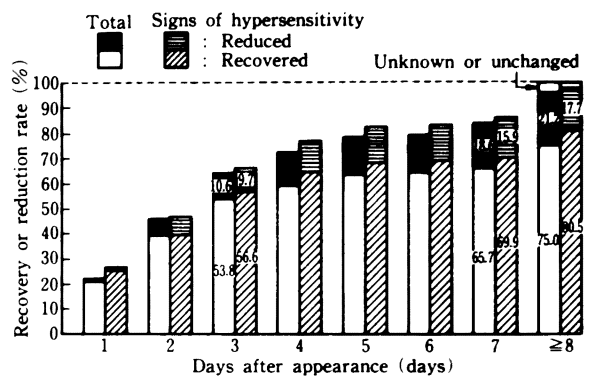
(6) 副作用の転帰 (Fig. 6)

75.0 <80.5> % が回復し、21.2 <17.7> % が軽快した。副作用発現からの日数で見ると、3 日以内に 53.8 <56.6> % が回復し、10.6 <9.7> % が軽快した。また、1 週間以内に 65.7 <69.9> % が回復し、18.6 <15.9> % が軽快した。

2) 患者背景因子と治療因子のカテゴリー別副作用発現頻度

(1) 診療科別副作用発現頻度

副作用発現率の範囲は、Fig. 7 に示したように、0~0.65% であり、科によりバラツキがみられた。泌尿器科で 0.65% ともっとも高く、次いで口腔外科で 0.42%、耳鼻科で 0.40% であった。



(236 patients in total; signs of hypersensitivity in 113 cases)

Fig. 6. Course of adverse reactions.

(2) 年齢別・性別副作用発現頻度

副作用発現率の範囲は、Fig. 8 に示したように、0.08~0.35% であり、平均で 0.21% であった。70 歳以上で 0.35%、30 歳代で 0.34% と高かった。また、成人で 0.27%、小児で 0.15% であった。性別で見ると、男性 0.18%、女性 0.24% と女性で高く、これを年齢別にみても、30 歳代の女性で 0.45%、70 歳以上の女性で 0.39%、50 歳代の女性で 0.38% と高かった。また、アナフィラキシー・ショックおよび過敏症状が発現した 113 件についてみても、男性 0.09%、女性 0.12% と女性で高く、年齢別にみても、30 歳代の女性で 0.25%、50 歳代の女性で 0.20%、70 歳以上の女性で 0.18% と高かった。

(3) 基礎疾患・合併症の有無別および種類別副作用発現頻度 (Fig. 9)

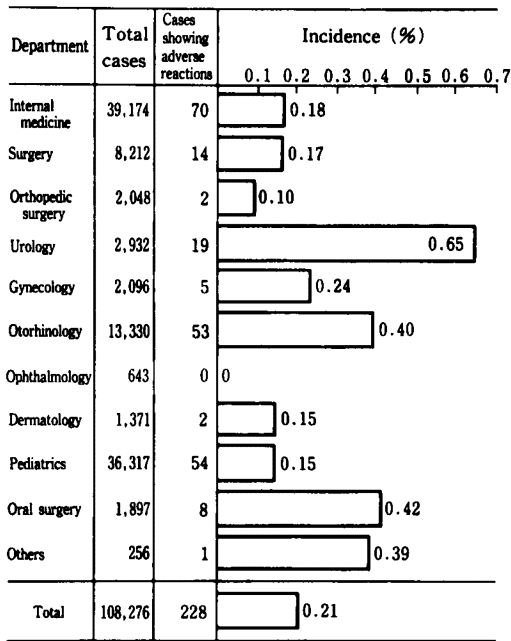


Fig. 7. Incidences of adverse reactions by department.

副作用発現率は、基礎疾患・合併症「あり」の症例で0.35%、「なし」で0.18%であった。種類別（延症例数）にみると、血液・造血管器疾患合併例で1.08%、泌尿生殖器疾患で0.72%と高かった。

(4) アレルギー既往歴の有無別副作用発現頻度

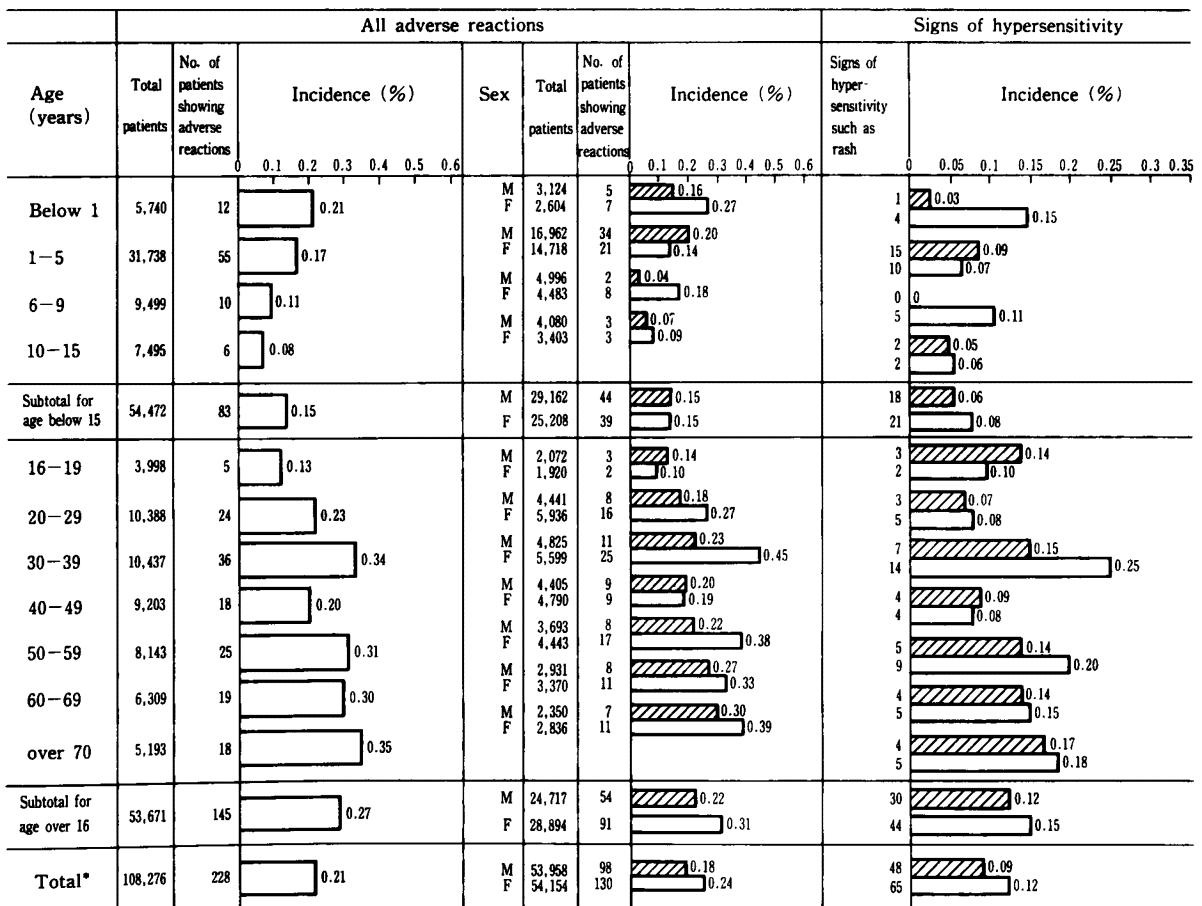
本人および家族のアレルギー既往歴の有無別副作用発現頻度を Fig. 10 に示した。

① 本人（家族）のアレルギー既往歴有無別

副作用発現率は、薬物アレルギーの既往歴「あり」の症例で1.24 (0.44) % [以下 () 内は家族に既往歴がある場合の副作用発現率]、「なし」で0.19% (0.19%) であり、薬物アレルギー既往歴「あり」の症例で高かった。このことは、アナフィラキシー・ショックあるいは過敏症状が発現した113例のみについてみるとさらに著明であり、薬物アレルギー既往歴「あり」の症例で0.80 (0.29) %、「なし」で0.09 (0.09) %であった。

② 本人・家族のアレルギー既往歴有無別

副作用発現率は、本人にアレルギー既往歴「あり」の症例で0.50%、「なし」で0.18%であり、本人に既往歴「あり」の症例で高かった。また、アナフィラキシー・



*patients of unknown age or sex are included (no adverse reactions noted in patients whose age and/or sex was unknown).

Fig. 8. Incidences of adverse reactions by age and sex.

(Presence/absence)

Underlying diseases Complications	Total patients (Percentage)	Patients developing adverse reactions (Incidence, %)
	108,276 (100.0)	228 (0.21)
Present	21,308 (19.7)	75 (0.35)
Absent	86,619 (80.0)	153 (0.18)
Unclassified	318 (0.3)	0 (0.0)
Data missing	31 (0.0)	0 (0.0)

(Types)

Underlying diseases Complications	Total patients	patients with adverse reactions	Incidence (%)						
			0	0.2	0.4	0.6	0.8	1.0	1.2
Hematological, hemopoietic	279	3	1.08						
Urogenital	1,536	11	0.72						
Cancer, Neoplasm	846	4	0.47						
Respiratory	6,816	31	0.45						
Mental neurological	1,701	7	0.41						
Obstetrical	251	1	0.40						
Digestive tract, gallbladder, liver or pancreatic disease	2,676	9	0.34						
Skin, subcutaneous tissue disease	1,317	4	0.30						
Tuberculosis, Viral, fungal infection	1,349	4	0.30						
Hypertension, cardiovascular disease	4,949	13	0.26						
Musculoskeletal, connective tissue disease	860	2	0.23						
Diabetes, other endocrine disorders	1,817	4	0.22						
Others	1,710	3	0.18						
Total	26,107	96	0.37						

Fig. 9. Incidence of adverse reactions according to the presence/absence and types of underlying diseases/complications.

ショックおよび過敏症状が発現した113例についても、本人の既往歴「あり」の症例で0.29%、「なし」で0.08%であり、「あり」の症例が高かった。

(5) 入院・外来別副作用発現頻度

副作用発現率は、入院例で0.35%、外来例で0.20%であり、入院例が高かった。治療中入院と外来が変更になった症例では1.69%とさらに高かった。

(6) 剤形別副作用発現頻度

副作用発現率は、カプセル剤で0.24%、細粒剤で0.17%であった。

(7) 1日投与量別副作用発現頻度

副作用発現率の範囲は、Fig. 11に示したように、成人例では承認されている1日750 mg投与で0.24%、1,500 mgで0.37%であった。小児例では1日20 mg/kg未満の層のみ0.05%と低かったが、その他の層においては0.15~0.19%であり、各々投与量のいずれかの層においてもほぼ同程度であった。合計では、成人例で0.27%、小児例で0.15%であり、成人例が高かった。

(8) 投与日数別副作用発現頻度

副作用発現率は、投与日数が1か月以内のいずれの層においても0.20%程度であった。

(9) 併用薬の有無別および薬効別副作用発現頻度

副作用発現率は、Fig. 12に示したように、併用薬「あり」の症例では0.23%、「なし」で0.11%であり、併用薬「あり」の症例が高かった。薬効別(延症例数)

にみると、整腸剤併用例で0.49%、消化性潰瘍剤併用例で0.44%と高かった。

4. 有効率(改善率)および有用性(満足率)(Fig. 13)

1) 改善率(全症例に対する「著明改善」および「改善」症例の場合)は85.3%であった。剤形別にみると、カプセル剤86.7%、細粒剤83.6%であり、両剤形においてほぼ同程度であった。

2) 満足率(全症例に対する「非常に満足」および「満足」症例の割合)は89.8%であった。剤形別にみると、カプセル剤91.0%、細粒剤88.2%であり、両剤形においてほぼ同程度であった。

III. 考 察

CCL投与による副作用発現率についての数報告²⁻¹⁰⁾および市販後3年間の追跡調査(再審査報告資料)において、報告されている副作用の発現率には大きなバラツキが認められている。これは調査症例数の規模など調査方法の違いが一因と考えられる。一方現在の市販後調査では、重篤・未知の副作用発現に対して薬事法により自発報告が義務づけられており、副作用の内容および発現症例数の把握は十分になされているように思える。

今回、我々が行った調査の特徴は、CCLのアナフィラキシー・ショック、発疹などの過敏症状およびその他重篤な副作用の発現頻度と患者背景を正確に調査するため、統計学的に算出した必要調査症例数を目標にし、各施設毎にあらかじめ設定した期間中にCCLの投与が意図された全症例を調査対象としたprospective studyを全国規模で行い、ほぼ目標通り地域別、科別に収集し得たことである。もう一つの特徴は、本調査に当り本人および家族のアレルギー既往歴について十分な問診を実施したことである。問診の重要性については、斎藤¹²⁾および竹内¹³⁾の報告にあるように種々の分野で薬剤が頻用されている昨今、薬物アレルギーに関する注意が一層重要になってきている。そこで、問診だけでは十分でないかもしれないが、我々はアレルギー既往歴についての十分な問診の結果、「CCL投与が適当でない」と判断された対象は、その理由を明記し調査を終了する方法をとった。このことは、安全性が高いと評価されているいかなる薬剤においても、アナフィラキシー・ショックや重篤な副作用が発現しないとは言えないからである。

過敏症状発現と薬物アレルギー既往歴の関係について、伊藤ら¹⁴⁾は日本全国の多数の臨床医より提供を受けたcephalothin (CET) 189,555例、cephaloridine (CER) 35,879例の集計において、ショックの発現率は既往歴「あり」で24.9%、「なし」で37.8%と報告している。今回、我々が行った調査結果においても、アナフィラキシー・ショックの1例は本人の薬物アレルギー既往歴

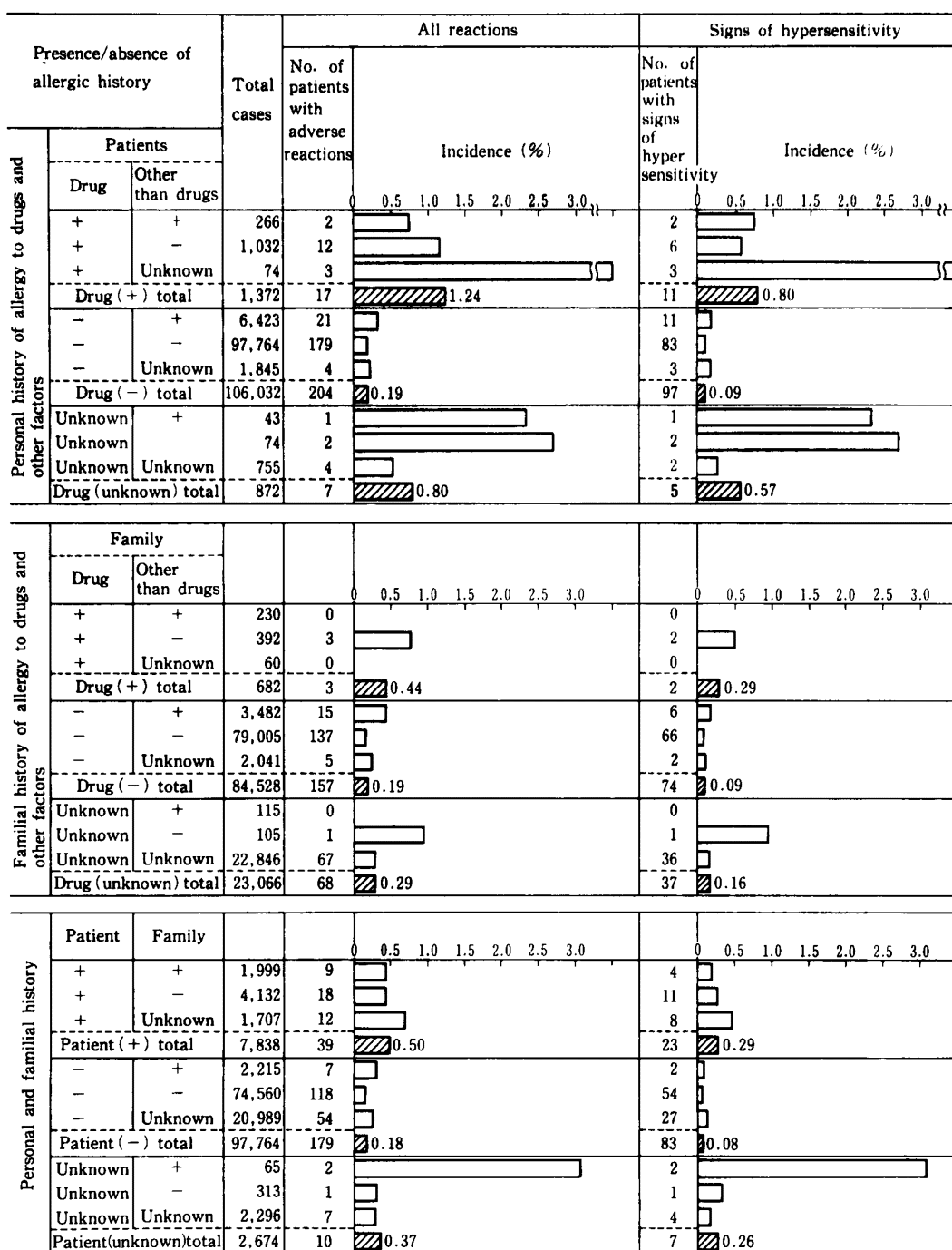
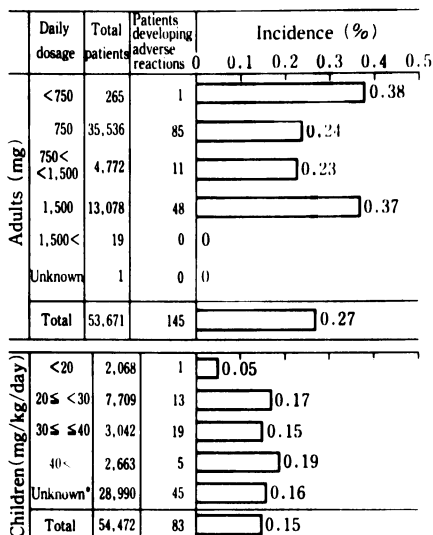


Fig. 10. Incidences of adverse reactions according to allergy history.

「なし」であり、家族の既往歴は不明であった。しかし、アナフィラキシー・ショックあるいは過敏症状が発現した113例とアレルギー既往歴の関係をみると、副作用発現率は、本人に既往歴「あり」の症例で0.29%、「なし」の症例で0.08%であり、「あり」の症例で高かった。特に本人に薬物アレルギー既往歴「あり」の症例で0.80%、「なし」の症例で0.09%であり、「あり」の症例で高かった。このことは、アレルギー既往歴について

の十分な問診が必要であることを示唆していると考えられる。また、副作用の発現時期について、伊藤¹⁴⁾らは、ショックの発現は薬剤投与と開始後5分以内に、CETで64%、CERで80%、cephalexin (CEX)で100%であり、30分以内にほとんど全例が発現しており、投与回数でみると、初回投与後の発現率はCETで92%、CERで82%、CEXで100%と報告している。村中¹⁵⁾も157例の薬物ショック例（ペニシリン、局麻剤、その他



*Body weights were not confirmed for patients collected before the interim evaluation meeting.

Fig. 11. Incidence of adverse reactions according to daily cefaclor dosage.

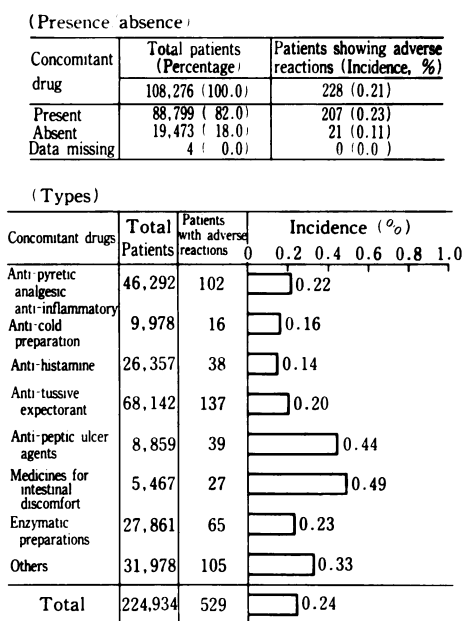


Fig. 12. Incidence of adverse reactions according to the presence/absence and types of concomitant drug therapy.

薬剤による)の発現時期について、薬剤投与後5分以内の発現率は注射剤で60.8%、内服剤で54.3%であり、15分以内では各々82.4%、77.1%と報告している。また、伊藤¹⁴⁾らは皮疹の発現はショックより遅く、6日以内にCETで82%、CERで84%、CEXで98%が発現したと述べている。今回、我々の行った調査結果においても、アナフィラキシー・ショックの1例は、CCL内

Drug formulation	Effectiveness			Usefulness		
	Total patients	Patients showing moderate or better improvement	Improvement rate (%)**	Total patients	Highly satisfied patients	Usefulness rate (%)**
Capule	28,261	24,493	86.7	61,915	56,318	91.0
Granule	21,331	17,831	83.6	44,640	39,368	88.2
Total	49,592*	42,324	85.3	106,555	95,686	89.8

*Effectiveness was not evaluated for cases collected before the interim evaluation meeting

**Improvement rate = percentage of markedly or moderately improved cases

**Usefulness rate = percentage of highly or moderately satisfied cases

Fig. 13. Effectiveness and usefulness.

服1回目の15分後と早期に発現し、その他の過敏症状は内服3回以内に55.4%、15回(4日)以内に91.1%が発現しており、類似した傾向を示した。

次に、患者背景因子のカテゴリー別副作用発現率について考察する。まず性別・年齢別では、小泉¹⁰⁾らは1986年に日光地区の住民1,862名を対象に行ったアンケートから、スギ花粉症発現率は20~30歳代で高く、また性別でみると男性(13.1%)より女性(20.9%)で高く、特に20~30歳の女性で高かったと報告している。花粉症と薬物過敏症とは一部違う機序によるかもしれないが、今回、我々の行った調査結果でも、副作用発現率は、全例においても、過敏症状発現の症例においても、男性よりも女性で高く、特に30歳代の女性で高かった。20~30歳代の女性には過敏症状が発現しやすいかもしれない。また、基礎疾患・合併症の有無別における副作用発現率は、「あり」の症例で高く、種類別でみると、血液・造血管器疾患および泌尿生殖器疾患合併例で高かった。これは基礎疾患・合併症があれば、患者条件が悪く、その治療のためなんらかの薬剤が併用投与されるだろうし、そのため薬剤間の相互作用の問題も出現する可能性が大となることから理解できる結果であろう。

さらに、治療因子のカテゴリー別副作用発現頻度については、CCLの剤形別においても、成人例および小児例(mg/kg)の各々承認された1日投与量のいずれの層においても、また1か月以内の投与日数のいずれの層においても、副作用発現率は同程度であった。このことは、承認を得ている「用法・用量」を守り、投与期間も常識的な範囲であれば、副作用発現率はほぼ同程度であることを示唆していると考えられる。

最後に、日常の診療において注意しなければならないことは、基礎疾患・合併症に対して、薬剤の悪影響および種々の併用薬との相互作用の問題が100%解明されていないことであると思われる。それを補うため市販後調査が義務付けられ、再審査、再評価および未知・重篤な

副作用発現症例報告により、副作用発現症例における基礎疾患・合併症の種類や、種々併用薬の情報収集および提供がなされている。今回、我々が行った調査は、CCLが経口剤であったことから外来患者が96.1%であり、基礎疾患・合併症「なし」の症例が80.0%を占めていたが、なんらかの薬剤が併用されていた症例が82.0%と多かった。このことと、副作用の発現とCCLとの因果関係の判定が、「明らかに関連あり」と「多分関連あり」を合せた58.1%に対し、「関連あるかもしれない」が38.6%と比較的多かったことは、原因薬がCCLのみでなく併用薬も無視できないこと、および併用薬との相互作用により発現する危険性もありうることを示唆していると考えられた。その併用薬の種類がなんでもあり、薬剤間の相互作用は薬剤数が増えるほど複雑になり、副作用発現の危険性も増えるであろう。

以上より、問診を十分に行い、承認されている「用法・用量」を守り、投与日数も常識的な範囲の投与であれば、副作用発現は少なく、重篤な副作用もある程度避けることができるのではないだろうか。

また、今回のようなprospective studyは、施設毎に固定した期間に来院しCCLが投与された全症例を対象としたことにより、症例の収集に恣意性が入り込みにくく、しかもCCLの使用実態が反映されるように配慮されている点において、副作用発現頻度を適正に把握するのに有用な方法であると考えられた。

謝 辞

セファクロルの安全性調査にご協力下さいました全国の多くの先生方には、日々ご診察にご多忙なところ、煩雑な調査にご協力下さいましたことに深く感謝申し上げます。

文 献

- 1) 厚生省薬務局安全課長: 医薬品等の副作用の重篤度分類基準について。薬安第80号: 平成4年6月29日
- 2) Hama R, Mori K: The Lancet: 1331, 1988
- 3) Alanis A, Longest K A, Senetar J E, Dere W H: A multicentre trial of cefaclor advanced formulation versus cefaclor in the treatment of acute bronchitis. Postgrad Med J 68 (S-3): 24~

- 29, 1992
- 4) Grossman R F: Cefaclor AF versus cefaclor in acute exacerbations of chronic bronchitis. Postgrad Med J 68 (S-3): 30~37, 1992
- 5) 斎藤 玲, 加藤康道, 石川清文, 上村裕樹, 小田柿栄之輔, 富沢磨須美, 中山一朗, 木下与四男: Cefaclor: 体内動態および臨床効果。Chemotherapy 27 (S-7): 175, 1979 (他64編の集計)
- 6) 馬場駿吉, 他 (11施設および関連施設): 小児急性化膿性中耳炎に対するCefaclorの薬効評価—Cephalexinとの二重盲検比較試験—。耳鼻臨床 73: 943~962, 1980
- 7) 石神襄次, 他 (19施設および関連施設): 急性単純性膀胱炎を対象としたCefaclorの臨床評価—Cephalexin複粒カプセルとの二重盲検比較成績—。基礎と臨床 21: 933~955, 1987
- 8) 石神襄次, 他 (18施設および関連施設): 急性単純性膀胱炎を対象としたCefaclorの臨床評価—二重盲検法によるCephalexinとの比較試験—。Chemotherapy 29: 250~266, 1981
- 9) 野原 望, 他 (13施設および関連施設): 急性皮膚感染症におけるCefaclor vs Cephalexin臨床比較検討。Chemotherapy 29: 267~279, 1981
- 10) 松本慶蔵, 他 (26施設および関連施設): 細菌性気管支炎に対するCefaclorおよびCephalexinの二重盲検薬効比較試験成績。Chemotherapy 29: 653~697, 1981
- 11) Machin D, Campbell M J: Post marketing surveillance. Statistical Tables for the Design of Clinical Trials, chap. 6, p. 60~78, Blackwell Science Publications, London, 1987
- 12) 斎藤長俊: アナフィラキシー・ショックの経験とその対策についての提言—臨床医の観点から—。基礎と臨床 21: 619~629, 1987
- 13) 竹内良夫: 質疑応答, ケフラールのアレルギー性副作用。日本医事新報 No. 3278, 1987
- 14) 伊藤昌男, 城 祐孝: セファロsporin系抗生物質 (Cefalotin sodium-Lilly, Cefaloridine-Lilly, Cefalexin-Lilly) の副作用分析。最新医学 31: 1385~1393, 1976
- 15) 村中正治: ショック療法各論: 基本方針と治療プログラム, 薬物性ショック。日本臨床 38: 163~168, 1980
- 16) 小泉一弘, 鈴木修二: スギ花粉症の疫学。アレルギー今日の考え方 4: 17~19, 1988

Appraisal of the safety of cefaclor

—A nationwide prospective study—

Kaoru Shimada

Institution of Medical Science, University of Tokyo, Shiroganedai 4-6-1, Minato-ku, Tokyo 108, Japan

Shuji Suzuki

Faculty of Medicine, University of Tokyo

Keisuke Sunakawa

The 2nd Tokyo National Hospital

Masatoshi Yasuda, Kenji Ohara, Takashi Nishikawa and Masao Ito

Shionogi & Co., Ltd.

To accurately determine the incidence of symptoms of hypersensitivity such as anaphylactic shock and eruption, as well as other serious adverse reactions to cefaclor (CCL), we conducted a nation-wide prospective study. Goals for the numbers of subjects were established according to the region, the institutions and departments of each institution, so that the statistically calculated population size (106,447) and the results of CCL use would be reflected in these numbers. The investigation period was scheduled by each institution in advance, and patients who visited the institution during the that period and to whom CCL was prescribed were used as subjects. The following results were obtained.

1. CCL was administered to 108,549 patients at 904 institutions throughout Japan, and 108,276 were actually treated with CCL after thorough questioning as to their history of allergy.

2. Adverse reactions occurred in 0.11% of the subjects (228 of 108,276 subjects). The incidence of symptoms of hypersensitivity including anaphylactic shock (0.001%; one case) and eruption was 0.103% (112 cases), that of gastrointestinal symptoms 0.95% (103 cases), abnormal hepatic function 0.007% (8 cases) and others 0.011% (12 cases). Most of the adverse reactions observed were mild or moderate, and there were no serious adverse reactions, except for one case of anaphylactic shock.

3. The incidence of adverse reactions was higher in adults than in children, and in women than in men. It was particularly high in women in their 30s. The incidence was high in patients with underlying diseases and complications, and those with a past history of allergy. It was also high in patients with a past history of allergy to drugs. It was higher after administration of capsules than after that of fine subtablets, and in patients who were using other drugs concomitantly.

4. The improvement rate (effectiveness) was 85.3% and the utility rate was 89.8%. The improvement and utility rates were almost the same regardless of the dosage form.

These observations suggest the importance of inquiry about the past history and family history of allergy prior to the administration of antibiotics such as CCL. A prospective study like the current one is considered useful for appropriate understanding of the incidence of adverse reactions.